

**Veränderungen an den Langerhansschen Inseln
der Wistar-Ratte
39 bis 42 Tage nach trunkulärer Vagotomie**

Hartmut Leupelt

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Anatomischen Institut der Universität München

Vorstand: Professor Dr. med. H. Frick

Veränderungen an den Langerhansschen Inseln

der Wistar-Ratte

39 bis 42 Tage nach trunkulärer Vagotomie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hartmut Leupelt

aus

Gessertshausen

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. H. Loeweneck
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. H. Frick
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	27. Juni 1978



Für die Überlassung des Themas sowie die
Leitung der Arbeit bin ich Herrn Privat-
dozent H. Loeweneck zu Dank verpflichtet.

Für die histologische Technik danke ich
Frau U. Maass.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

LITERATURÜBERSICHT UND PROBLEMSTELLUNG	6
Zur Stellung der trunkulären Vagotomie	
in der Therapie	6
Morphologie und Innervation der	
Langerhansschen Inseln	7
Vergleich des Anteils von A- Zellen und B-	
Zellen beim Gesunden und beim Diabetiker	9
Der Einfluß abdomineller Eingriffe	
auf das endokrine Pankreas	10
Das Verhältnis von A- Zellen zu B- Zellen	
nach trunkulärer Vagotomie	11
Problemstellung	13
 MATERIAL UND METHODE	 14
Fotografische Methode	14
Auswertung	14
Blutuntersuchung	17
 BEFUNDE	 18
Inselanschnittsflächen der Kontrolltiere	18
Inselanschnittsflächen der trunkulär	
vagotomierten Tiere	21
Vergleich der Mittelwerte von Inselanschnitts-	
flächen zwischen Kontrolltieren und	
trunkulär vagotomierten Tieren	24

	Seite
DISKUSSION	26
ZUSAMMENFASSUNG	31
LITERATURVERZEICHNIS	32
LEBENS LAUF	42

LITERATURÜBERSICHT UND PROBLEMSTELLUNG

Zur Stellung der trunkulären Vagotomie in der Therapie

Die Vagotomie ist heute eine anerkannte Methode zur Behandlung des Ulcus duodeni. Umstritten dagegen ist die Frage, welche Form der Vagotomie die geeignetste Behandlung darstellt. Die in Deutschland verbreiteten Vagotomiearten sind nach REDING (37):

1. Die trunkuläre Vagotomie
(unterbricht neben der vagalen Innervation des Magens auch die der Leber, des Pankreas und des Dünndarms.)
2. Die selektiv-gastrale Vagotomie
(schaltet die vagale Innervation des gesamten Magens aus.)
3. Die selektiv-proximale Vagotomie
(unterbricht die vagale Innervation des säureproduzierenden Belegzellenareals des Magenfundus und Magenkorpus.)

Obwohl heute den selektiven Verfahren der Vorzug gegeben wird (10,13,16,21,22,23), empfiehlt sich die trunkuläre Vagotomie kombiniert mit einer Pyloroplastik als Methode der Wahl zumindest für unkomplizierte Ulcera duodeni, Rezidivulcera und als Therapie für den Notfall (5,9,26.42).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich nur mit Auswirkungen der trunkulären Vagotomie auf das Pankreas.

Morphologie und Innervation der Langerhansschen Inseln

"Die Langerhansschen Inseln des Pankreas der Wirbeltiere bestehen aus einem Balken- und Schalenwerk von entodermalem Epithelgewebe, das der Oberfläche knäuelartig angeordneter Blutkapillaren angelagert und mit Differenzierungen des vegetativen Nervensystems innigst verbunden ist" (2). Sie sind von kugelig oder ellipsoider Gestalt und in der Regel deutlich von dem umgebenden exokrinen Gewebe abzugrenzen (19).

BENSLEY konnte bereits 1912 A- und B- Zellen durch unterschiedliche Anfärbung darstellen (4). Im Jahre 1922 gelang es BANTING und BEST, das Insulin aus den B- Zellen, die den größten Teil der Fläche der Langerhansschen Inseln einnehmen, zu isolieren (1).

Die A- Zellen liegen verstreut an der Peripherie der Zellhaufen oder an den Kapillaren (2). Sie bilden nach FERNER einen unregelmäßigen kappenartigen Saum von ein bis zwei Zellschichten (19). SUTHERLAND und DE DUVE wiesen 1948 ein Hormon in den A- Zellen nach, welches den Blutzuckerspiegel zu erhöhen vermag (45). Durch Imprägnation der A- Zellen mit Silber unterschieden HELLERSTRÖM und HELLMANN zwei Arten von A- Zellen: Die argyrophilen A₁- Zellen und die glukagonbildenden A₂- Zellen (zit. nach 33).

Im Jahre 1931 beschrieb BLOOM eine dritte Zellart in den Langerhansschen Inseln. Er nannte sie D- Zellen (8). Nach Untersuchungen aus jüngster Zeit soll in den D- Zellen ein Somatostatin-ähnliches Hormon synthetisiert werden (17,34). Sämtliche histologischen Befunde

konnten mittels elektronenmikroskopischer Untersuchungen bestätigt werden (11).

Die Nerven, die das Pankreas versorgen, entspringen dem Plexus coeliacus und den nachgeordneten Plexus hepaticus, lienalis und mesentericus superior (27). Sie enthalten vagale Fasern aus dem Truncus coeliacus Nervi Vagi, gemischt sympathisch-parasympathische Fasern aus den Plexus sowie visceral afferente Fasern (27,50). Beim Eintritt in die Inseln verlieren die Nerven ihre Myelinscheiden. In den Inseln verlaufen sie zum Teil perivaskulär, zum Teil interzellulär. Bis zu drei und mehr Axone ziehen zu einer Zelle (18). Die Nervenauftteilung berücksichtigt jede einzelne Inselzelle und ermöglicht somit eine getrennte Innervation von A- Zellen und B- Zellen (43).

FROHMAN, EZDINLI und JAVID beobachteten in Tierversuchen nach Stimulierung des Nervus Vagus einen Anstieg der Insulinsekretion (20). PORTE (35) lähmte vor der Stimulation der Pankreasnerven beim Hund die parasympathische Erregungsleitung durch Atropinvorbehandlung. Er fand daraufhin einen signifikanten Anstieg von immunoreaktivem Glukagon im Serum. Aus diesen und anderen Untersuchungen schloß LORENZ, daß die A- Zellen sympathisch und die B- Zellen parasympathisch innerviert werden (30). ESTERHUIZEN, SPRIGGS und LEVER (18) stellten dagegen mit enzymhistochemischen Methoden am Pankreas der Katze fest, daß sowohl die A- Zellen als auch die B- Zellen zugleich von adrenergen wie von cholinergen Nervenfasern versorgt werden.

Vergleich des Anteils von A- Zellen und B- Zellen
beim Gesunden und beim Diabetiker

Untersuchungen von FERNER am endokrinen Pankreas der Ratte ergaben eine Normalverteilung von 23% A- Zellen und 77% B- Zellen in den Langerhansschen Inseln (19). Eine frühere Zählung durch GROBÉTY hatte 18% A- Zellen und 82% B- Zellen ergeben (zit. nach 19). MAC LEAN und OGILVIE (32) ermittelten im endokrinen Pankreas des Menschen einen Anteil von 18 bis 33% A- Zellen. CREUTZFELDT fand 15 bis 30% A- Zellen, in 17 Fällen jedoch 32 bis 65% A- Zellen (14). LORENZ konnte bei der Ratte ein Verhältnis von A- Zellen zu B- Zellen wie 1 : 2 feststellen (30). Untersuchungen von LOEWENECK ergaben ein A- : B- Zellverhältnis bei der Ratte von 1 : 2,3 (28).

Das Inselgewebe des Diabetikers ist gegenüber dem eines gesunden Menschen gleichen Alters stark vermindert (32,44). Dieser Substanzverlust geht hauptsächlich auf Kosten der B- Zellen. Der prozentuale Anteil der A- Zellen an den Langerhansschen Inseln des Diabetikers steigt deshalb auf 24 bis 54% (32), in einer Untersuchung von CREUTZFELDT und THEODOSSIOU auf 33 bis 57% (14). Es handelt sich beim Diabetiker aber wohl nur um eine relative Zunahme und nicht um eine absolute Vermehrung der A- Zellen. Dafür sprechen auch die nur geringfügig abweichenden Glukagonspiegel, die sich bei Gesunden wie bei Diabetikern zwischen 108 und 114 pg/ml bewegen (47).

Der Einfluß abdomineller Eingriffe auf das
endokrine Pankreas

ROSS konnte bei 13 Patienten bis zu 72 Stunden nach Oberbauchoperationen einen erhöhten Nüchternblutzuckerspiegel und eine verminderte Glukosetoleranz messen, obwohl auch die Nüchterninsulinspiegel in diesem Zeitraum erheblich angestiegen waren. Er schreibt diesen gegensätzlichen Befund einer gesteigerten Aktivität von Insulinantagonisten oder einer zellulären Insulinresistenz zu (38). BITTNER, BEGER, KRAAS und ROSCHER beobachteten bei laparatomisierten Patienten sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Glukosebelastung noch nach sieben Tagen eine verminderte Glukosetoleranz. Auch bei ihren Patienten wurden zur gleichen Zeit erhöhte Plasmainsulinspiegel gemessen. Sie führen die postoperative Hyperglykaemie auf eine gesteigerte Glykogenolyse und Glukoneogenese in der Leber zurück (6).

WALKER, RUSSELL und BLOOM hingegen konnten einen signifikanten Blutzuckeranstieg nur während Eingriffen am Oberbauch feststellen. Die postoperativen Glukosespiegel wichen nicht von der Norm ab. Der Glukagonspiegel stieg von 22,5 pg/ml praeoperativ auf über 50 pg/ml intraoperativ. Er blieb bis zum vierten Tag nach der Operation erhöht (48).

Das Verhältnis von A- Zellen zu B- Zellen nach
trunkulärer Vagotomie

SERGEYEVA konnte bei der Untersuchung der Langerhansschen Inseln der Katze nach Durchtrennung der Nervi Vagi einen deutlichen Anstieg der Anzahl der A- Zellen beobachten (41). LORENZ (30,31), der die Veränderungen der Relation von A- Zellen zu B- Zellen nach trunkulärer Vagotomie bei Ratten über einen längeren Zeitraum verfolgte, kam zu einem anderen Ergebnis: Eine Woche nach der Operation fand er ein Verhältnis von A- Zellen zu B- Zellen wie 1 : 5 gegenüber einer Relation von 1 : 2 bei den Normaltieren. Sowohl der metachromatische (15) als auch der immuno-histochemische Insulinnachweis (31) in den B- Zellen fielen eine Woche nach trunkulärer Vagotomie verstärkt positiv aus. Die Zunahme der Zahl und der Aktivität der B- Zellen wird mit der überschießenden Reaktion der "Eigeninnervation" der Langerhansschen Insel auf die Unterbrechung der parasymphatischen Innervation erklärt (30).

Drei Wochen nach trunkulärer Vagotomie ergab sich dagegen eine A- zu B- Zellrelation von 1 : 2 entsprechend dem Verhältnis der Zellen bei den Normaltieren. Fünf Wochen postoperativ ergab die Auszählung ein durchschnittliches Verhältnis von A- Zellen zu B- Zellen wie 1 : 1, mitunter sogar von 2 : 1. Zu diesem Zeitpunkt stimmen also die Befunde von LORENZ mit den Ergebnissen von SERGEYEVA überein.

Sechs Wochen nach trunkulärer Vagotomie an Ratten

stellte LOEWENECK (28) ebenfalls einen Anstieg des Anteils der A- Zellen in den Langerhansschen Inseln fest. Die durchschnittliche Relation von A- Zellen zu B- Zellen betrug bei Normaltieren 1 : 2,3; bei den operierten Tieren dagegen 1 : 1,4.

Ebenso wie BITTNER, BEGER, KRAAS und GERHARDS (7) bei selektiv-gastral vagotomierten Patienten mit einer Pyloroplastik, fanden LOEWENECK, BRÜCKNER, MAASS, APPEL und SCHMIDT bei 52 trunkulär vagotomierten Ratten eine signifikante Senkung der Nüchternblutzuckerspiegel (28). Sie schreiben die Zunahme der A- Zellen fünf und sechs Wochen nach trunkulärer Vagotomie einer Anpassungsreaktion des endokrinen Pankreas auf den erniedrigten Nüchternblutzucker zu. Dabei ist noch nicht geklärt, ob es sich um eine echte Hyperplasie der A- Zellen oder um eine relative Vermehrung der A- Zellen aufgrund einer Verminderung der B- Zellen handelt.

Problemstellung

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob sich die Flächenausdehnung der Langerhansschen Inseln in dem Zeitraum zwischen dem 39. und 42. Tag nach trunkulärer Vagotomie verändert. In dieser Zeit treten nach LORENZ, PETERMANN, REDING und DORN die größten Verschiebungen in dem Verhältnis von A- Zellen zu B- Zellen in den Langerhansschen Inseln von trunkulär vagotomierten Ratten auf (30).

In einer Parallelarbeit von SCHULZE (40) wurde die gleiche Fragestellung für den Zeitraum der vierten postoperativen Woche abgeklärt.

MATERIAL UND METHODE

18 Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 270 g wurden (siehe auch bei KAISER (24)) von LOEWENECK trunkulär vagotomiert. Die Nahrungszufuhr wurde abgemessen. Zwischen dem 39. und 42. Tag wurden die Tiere nach 24-stündiger Nahrungskarenz jeweils zwischen 9 und 10 Uhr vormittags getötet. Das Pankreas wurde entnommen und in neunprozentigem Formalin fixiert. Aus den in Paraffin eingeblockten Präparaten wurden 7 bis 8 μ dicke Längsschnitte angefertigt. Die Schnitte wurden zum Teil nach MALDONADO, zum Teil nach einer von LOEWENECK veränderten Methode nach MALDONADO gefärbt (28). Zehn gesunde Wistar-Ratten des gleichen Stammes und Alters dienten als Kontrolltiere.

Fotografische Methode

Die histologischen Präparate wurden im Mikroskop durchgemustert. Sämtliche Anschnitte von Langerhansschen Inseln wurden mit 40-facher Vergrößerung fotografiert. Von den Negativen wurden 3-fach vergrößerte Abzüge hergestellt. Die Gesamtvergrößerung betrug 1 : 120.

Auswertung

Die Flächenanschnitte der Langerhansschen Inseln wur-

den mit Hilfe des manuell-optischen Bildanalysators (MOP) der Firma KONTRON planimetrisch vermessen. Eine quadratische Rasterplatte mit 5120 Meßpunkten in einer bekannten Fläche wurde auf jede einzelne Fotografie gelegt. Eine Ecke der Fotografie wurde grundsätzlich mit der linken oberen Rasterbegrenzung zur Deckung gebracht (Abb.1). Mit einem opto-elektronischen Stift wurden die Rasterlinien innerhalb der Inselgrenzen in den vorgegebenen Abständen abgefahren.

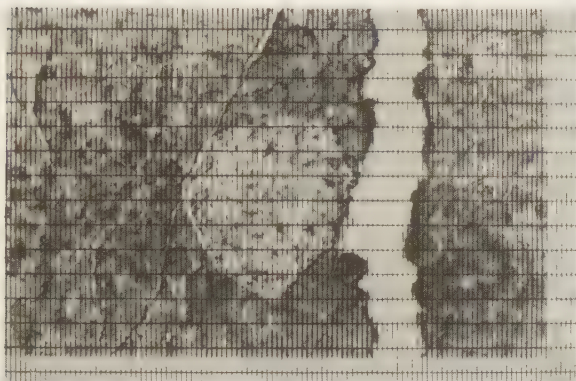


Abb.1: Foto eines Inselanschnittes mit aufgelegter Rasterplatte. Färbung: modifiziert nach MALDONADO. Vergrößerung: 120-fach. Der Optostift wird auf die Rasterplatte aufgesetzt und entlang der waagerechten Führungslinien, die innerhalb der Inselgrenzen liegen, geführt. Beim Kreuzen einer senkrechten reflektierenden Linie wird jeweils ein Zählimpuls ausgelöst. Dieser Impuls hat einen fest definierten Bezug zum Gitterabstand.

Die Zahl der dabei berührten Meßpunkte wird digital angezeigt. Die Fläche der angeschnittenen Insel läßt sich nach folgender Formel berechnen:

$$F \text{ (mm}^2\text{)} = \frac{P_i}{P_T} \cdot \frac{F_R}{V}$$

P_i = Zahl der Trefferpunkte innerhalb der Struktur i

P_T = Punktzahl der verwendeten Rasterplatte

F_R = Fläche der verwendeten Rasterplatte in mm^2

V = Vergrößerungsfaktor des auszuwertenden Bildes

Das heißt:

Die Anzahl der berührten Meßpunkte P_i dividiert durch die Gesamtpunktzahl des Rasters $P_T = 5120$ ergibt den prozentualen Anteil der jeweiligen Inselfläche an der gesamten Rasterfläche. Mit dieser Gesamtfläche $F_R = 25600 \text{ mm}^2$ wird multipliziert und schließlich durch den optischen und fotografischen Vergrößerungsfaktor $V = 120$ geteilt. Das Ergebnis entspricht der vermessenen Fläche in mm^2 .

Flächenanschnitte von 1143 Langerhansschen Inseln wurden auf diese Weise vermessen. Davon entfielen 552 Anschnitte auf zehn Kontrolltiere und 591 Inselflächenanschnitte auf die 18 trunkulär vagotomierten Tiere. Für jedes Tier wurde der Mittelwert der angeschnittenen Inselflächen sowie die zugehörige Schwankungsbreite im 3s-Bereich berechnet. Die Befunde sind in Abbildung 6 anschaulich zusammengestellt.

Blutuntersuchung

Zwischen dem 39. und 42. postoperativen Tag wurden den 18 Stunden nüchtern gehaltenen Tieren jeweils zwischen 9 und 10 Uhr vormittags die Nüchternblutzuckerwerte nach der GOD- Methode bestimmt. Das Ergebnis wurde mit den Werten von 120 Kontrolltieren (28) und mit dem von 43 scheinoperierten Tieren (29) verglichen.

BEFUNDE

Inselanschnittsflächen der Kontrolltiere

Der Mittelwert der Inselanschnittsflächen aller zehn Kontrolltiere beträgt $1,07 \text{ mm}^2$.

Große Schwankungen unter den Mittelwerten der einzelnen Kontrolltiere treten auf. So differieren die Mittelwerte der angeschnittenen Inselflächen von Wistar-Ratte 58 mit $0,81 \text{ mm}^2$ und Wistar-Ratte 51 mit $1,61 \text{ mm}^2$ um nahezu 100 Prozent. Bei sieben Tieren stimmen die jeweiligen Mittelwerte der angeschnittenen Inselflächen mit dem Gesamtmittelwert ziemlich genau überein.

Die mittleren Inselanschnittsflächen der Tiere 51, 52 und 55 sind wesentlich größer als die mittleren Inselanschnittsflächen der übrigen Tiere; das heißt: Sie weisen gegenüber dem Mittelwert von $1,07 \text{ mm}^2$ eine erhebliche Abweichung nach oben auf.

Eine Vorstellung von der unterschiedlichen Größe der Inselanschnittsflächen der Kontrolltiere vermitteln die Abbildungen 2 und 3.

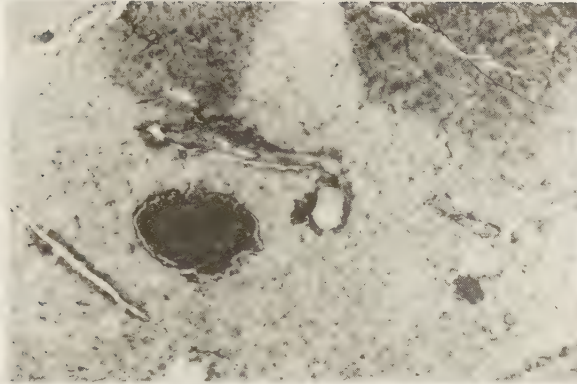


Abb.2: Zwei Flächenanschnitte von Langerhansschen Inseln des Kontrolltieres 60. Größen: 3,12 und 0,33 mm²; Färbung: modifiziert nach MALDONADO; Vergrößerung: 1 : 120.

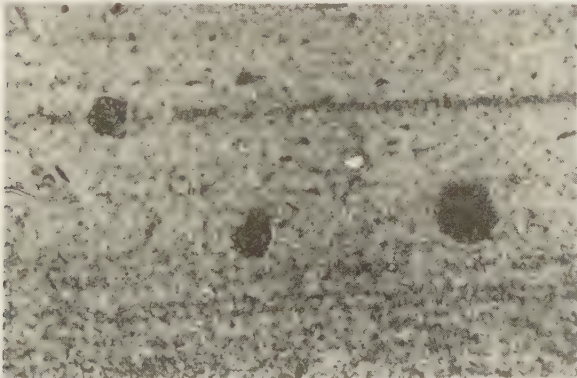


Abb.3: Flächenanschnitte von drei Langerhansschen Inseln des Kontrolltieres 56. Größen: 0,96, 0,50 und 0,38 mm²; Färbung: modifiziert nach MALDONADO; Vergrößerung: 1 : 120.

Kontrolltiere

Wistarratten zwischen 200 und 250 g KG

Tier Nr.	Geschlecht	Zahl der angeschnittenen Inseln	mittlere Fläche in mm ²	$\pm 3 \sigma$ in mm ²
51	♂	56	1,61	0,76
52	♂	28	1,42	0,81
53	♂	27	1,27	0,77
54	♂	59	0,84	0,37
55	♂	52	1,38	0,57
56	♀	91	1,01	0,38
57	♀	50	1,04	0,43
58	♀	85	0,81	0,35
59	♀	59	0,85	0,38
60	♀	45	1,03	0,45

Tabelle 1: Flächenanschnitte der Langerhansschen Inseln bei Kontroll-Wistar-Ratten.

Normalwerte mit Angabe der ± 3 Schwankungen.

Inselanschnittsflächen der trunkulär vagotomierten Tiere

Der Mittelwert aller 591 angeschnittenen Inselflächen der 18 trunkulär vagotomierten Wistar-Ratten beträgt $1,95 \text{ mm}^2$ mit einer Streubreite von $0,27 \text{ mm}^2$.

Die einzelnen Mittelwerte reichen von $1,13 \text{ mm}^2$ bei Tier 20 bis zu $3,86 \text{ mm}^2$ bei Tier 7, differieren also um über 240%. Entsprechend der Größe der Mittelwerte kann man die folgenden drei Gruppen bilden:

- Gruppe 1: Die Mittelwerte der Tiere 2, 4, 5, 18, 19 und 20. Die mittlere Inselanschnittsfläche liegt zwischen $1,13 \text{ mm}^2$ bei Ratte 20 und $1,62 \text{ mm}^2$ bei Ratte 4.
- Gruppe 2: Die Mittelwerte der Tiere 3, 6, 15, 16, 21 und 23. Die mittlere Inselanschnittsfläche liegt zwischen $1,74 \text{ mm}^2$ bei Ratte 23 und $2,13 \text{ mm}^2$ bei Ratte 3.
- Gruppe 3: Die Mittelwerte der Tiere 7, 9, 10, 12, 14 und 25. Die mittlere Inselanschnittsfläche liegt zwischen $2,26 \text{ mm}^2$ bei Ratte 10 und $3,86 \text{ mm}^2$ bei Ratte 7.

Die 3s Schwankungen der Inselanschnittsflächen der Tiere 3, 7, 9, 10 und 12 sind gegenüber denjenigen der anderen Tiere deutlich erhöht. Dies ist bei den Tieren 3, 9, 10, und 12 sicher auch auf die geringere Zahl der angeschnittenen und ausgewerteten Inseln zurückzuführen.

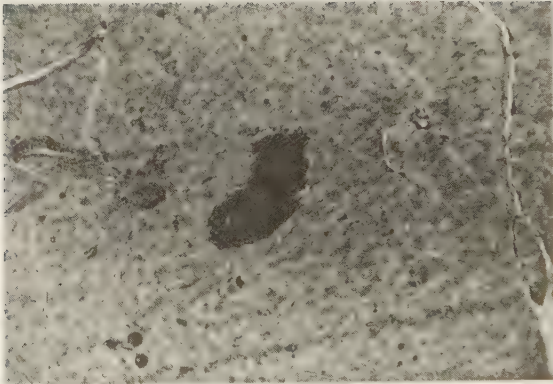


Abb.4: Flächenanschnitt einer Langerhansschen Insel 40 Tage nach trunkulärer Vagotomie. Inselgröße: $2,25 \text{ mm}^2$; Färbung: modifiziert nach MALDONADO; Vergrößerung: 1 : 120.



Abb.5: Flächenanschnitte von zwei Langerhansschen Inseln 40 Tage nach trunkulärer Vagotomie. Inselgrößen: $4,46 \text{ mm}^2$ und $2,42 \text{ mm}^2$; Färbung: modifiziert nach MALDONADO; Vergrößerung: 1 : 120.

Befunde nach trunkulärer Vagotomie

Exemplar	Sex	Alter Tage	Lebens- dauer Tage	Lebens- dauer Tage	Lebens- dauer Tage	Lebens- dauer Tage
2	♀	41	106	41	1.48	0.70
3	♀	41	290	15	2.15	2.58
4	♀	40	220	29	1.62	0.73
5	♂	40	420	15	1.18	1.18
6	♀	40	285	43	1.92	1.15
7	♂	40	330	34	3.86	1.99
9	♂	40	320	18	3.09	2.76
10	♂	40	400	17	2.26	1.86
12	♀	40	240	15	2.48	2.03
14	♂	40	285	33	2.79	0.83
16	♂	39	215	20	2.04	1.12
16	♂	40	310	51	1.73	0.58
18	♂	42	230	33	1.18	0.80
19	♂	42	235	42	1.24	0.82
20	♂	42	290	56	1.13	0.90
21	♂	42	270	42	1.76	1.13
23	♂	41	240	40	1.74	0.81
25	♀	41	225	46	2.74	0.89

Tabelle 2: Flächenanschnitte von Langerhansschen Inseln bei Wistar-Ratten. Werte 39 bis 42 Tage nach trunkulärer Vagotomie mit Angabe der 3s Schwankungen.

Vergleich der Mittelwerte von Inselanschnittsflächen
zwischen Kontrolltieren und trunkulär vagotomierten
Tieren

Bei sechs von 18 trunkulär vagotomierten Wistar-Ratten (Gruppe 1) entsprechen die Ergebnisse in etwa den Befunden bei den Kontrolltieren. Die mittlere Inselanschnittsfläche liegt aber bei keinem der operierten Tiere unter 1 mm^2 , während dies bei den Kontrolltieren 54, 58 und 59 der Fall ist.

Bei sechs der operierten Tiere (Gruppe 2) beträgt die mittlere Inselanschnittsfläche $1,89 \text{ mm}^2$. Sie ist gegenüber dem Mittelwert der Kontrolltiere ($1,07 \text{ mm}^2$) um 76,6% erhöht.

Die Gruppe 3, die restlichen sechs operierten Tiere, weist mit einem Mittelwert von $2,97 \text{ mm}^2$ für den Inselanschnitt eine Vergrößerung um 177,6% gegenüber dem Kontrollwert auf.

Faßt man alle Befunde der trunkulär vagotomierten Tiere zusammen, so vergrößert sich die mittlere Inselanschnittsfläche der 18 trunkulär vagotomierten Wistar-Ratten gegenüber der von zehn Kontrolltieren um 82,25%. Die Differenz zwischen der mittleren Inselanschnittsfläche der Kontrolltiere von $1,07 \text{ mm}^2$ und der mittleren Inselanschnittsfläche der trunkulär vagotomierten Tiere von $1,95 \text{ mm}^2$ ist mit $p < 0,001$ signifikant.

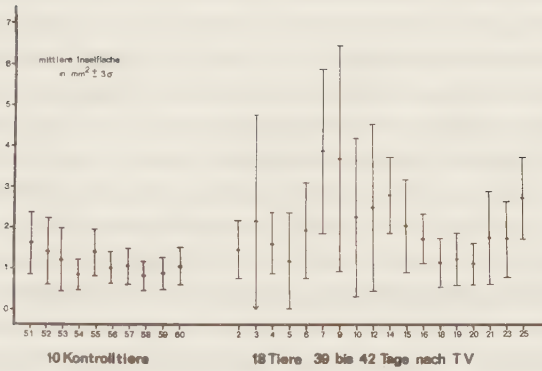


Abb.6: Flächenanschnitte der Langerhansschen Inseln bei Wistar-Ratten. Normalwerte und Werte 39 bis 42 Tage nach trunkulärer Vagotomie.

DISKUSSION

Untersuchungen über die Veränderungen der Glukosetoleranz nach trunkulärer Vagotomie zeigten keine einheitlichen Ergebnisse. CLARK fand bei trunkulär vagotomierten Kaninchen eine für einige Wochen erhöhte Glukosetoleranz, die nach und nach abnahm und in eine verringerte Glukosetoleranz übergang (12). KESTERSON, POWELL und MC CLEERY stellten bei trunkulär vagotomierten Patienten im oralen Glukosetoleranztest erniedrigte Blutzuckerwerte gegenüber den präoperativen Befunden fest. Zwischen sechs und acht Wochen postoperativ entwickelte sich wiederum eine verringerte Glukosetoleranz (25). Auch THOMFORD, SIR-CIEK, CROCKETT, MAZZAFERRI und CATALANDS konnten bei Patienten mit trunkulärer Vagotomie und Pyloroplastik im oralen Glukosetoleranztest einen frühzeitigen und außergewöhnlich starken Anstieg der Blutzuckerspiegel messen (46).

Im intravenösen Glukosebelastungstest bei trunkulär vagotomierten Schweinen beobachteten LOEWENECK, BRÜCKNER, MAASS, APPEL und SCHMIDT keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Befunden bei den Kontrolltieren (28).

Die widersprüchlichen Ergebnisse finden nach BITTNER, BEGER, KRAAS und ROSCHER (6) ihre Erklärung in der unterschiedlichen Applikationsweise der Glukose. Im intravenösen Test wirkt der sofort erhöhte Blutzuckerspiegel als Reiz für die Ausschüttung von Insulin

durch die B- Zellen. Dieser Test erlaubt eine Aussage über die unmittelbare Sekretionsleistung der Langerhansschen Inseln.

Im oralen Glukosetoleranztest dagegen werden auf dem Weg über das Intestinum und die Leber Enteroenzyme wie Pankreozymin, Sekretin und Gastrin freigesetzt, die ihrerseits die Insulinsekretion fördern (36). Dies würde bedeuten, daß die Ansprechbarkeit der Langerhansschen Inseln auf einen intravenösen Glukosereiz nach trunkulärer Vagotomie nicht wesentlich beeinträchtigt ist. Für die verringerte Glukosetoleranz im oralen Belastungstest sind folgende Ursachen in Betracht zu ziehen: 1. Nach trunkulärer Vagotomie können direkte sekretorische Impulse über cholinerge Fasern die B-Zellen nicht mehr erreichen. 2. Durch die trunkuläre Vagotomie werden Nervenfasern unterbrochen, welche Reize für die Ausschüttung von Sekretin, Pankreozymin, Gastrin und Enteroglukagon leiten. Es ist erwiesen, daß die Reizung des Nervus Vagus zu einer vermehrten Sekretion dieser Hormone führt (49). 3. Die beschleunigte Magenentleerung nach Pyloroplastik führt dazu, daß die gesamte verabreichte Glukosemenge auf einmal in das Jejunum gelangt und dort resorbiert wird. Dies ist wohl die Ursache für das Auftreten von Blutzuckerspitzenwerten bis zu einer Stunde nach der oralen Belastung. Andererseits rufen die hoch ansteigenden Blutzuckerspiegel über eine verstärkte reaktive Insulinausschüttung eine kräftige hypoglykämische Nachschwankung hervor, welche auch beschrieben wurde (3).

Aus Untersuchungen von SERGEYEVA (41) und

FROHMAN, EZDINLI und JAVID (20) geht hervor, daß die Nüchternblutzuckerspiegel nach trunkulärer Vagotomie gegenüber den Kontrollwerten unverändert bleiben. LOEWENECK, BRÜCKNER, MAASS, APPEL und SCHMIDT beobachteten jedoch, daß die Nüchternblutzuckerspiegel von Schweinen drei bis fünf Wochen nach trunkulärer Vagotomie bis zu 37% niedriger waren als bei den Kontrolltieren (28). Gegenüber einem Normalwert von 76,9 mg/100ml betrug der Nüchternblutzuckerspiegel, gemessen an 52 Wistar-Ratten, 28 Tage nach trunkulärer Vagotomie nur 64 mg/100ml. Um den 42. postoperativen Tag war der Wert auf 69,3 mg/100ml angestiegen (28). Die Nüchternblutzucker von 43 scheinoperierten Wistar-Ratten entsprachen den Werten von gesunden Kontrolltieren (29). Auch BITTNER, BEGER, KRAAS und GERHARDS konnten bei neun Patienten sechs bis 13 Tage nach selektiver Vagotomie mit Pyloroplastik erniedrigte Nüchternblutzuckerspiegel messen (7). Die mittlere Glukosekonzentration betrug 74,4 mg/100ml gegenüber einem mittleren Nüchternblutzuckerspiegel von 90,1 mg/100ml bei magengesunden Patienten nach intraabdominellen Operationen. Parallel dazu fiel die mittlere Insulinkonzentration im Cubitalvenenblut von 17,2 μ U/ml bei den Kontrollpersonen auf 11,4 μ U/ml bei den Patienten nach selektiver Vagotomie mit Pyloroplastik. Im Pfortaderblut war der Abfall noch deutlicher ausgeprägt, nämlich von 38,1 μ U/ml auf 21,2 μ U/ml postoperativ (7). Hingegen ergaben die Versuche von WOODS und PORTE an Ratten (50) und die Untersuchungen von RUSSELL, THOMSON und BLOOM an operierten Patienten (39), daß die basalen

Insulinspiegel nach trunkulärer Vagotomie unverändert bleiben. WOODS und PORTE vermuten, daß nur die durch Hyperglykämie bedingte Insulinsekretion unter parasympathischer Kontrolle steht, die Nüchterninsulinsekretion dagegen durch das sympathische Nervensystem reguliert wird (50).

Ich fand bei der Untersuchung der Langerhansschen Inseln von 18 trunkulär vagotomierten Wistar-Ratten 39 bis 42 Tage postoperativ eine durchschnittliche Inselanschnittsfläche von $1,95 \text{ mm}^2$. Gegenüber dem Kontrollwert von $1,07 \text{ mm}^2$, ermittelt aus 552 Inselanschnitten von zehn Kontrolltieren, bedeutet dies eine Flächenvergrößerung um 82,25%. Bei sechs trunkulär vagotomierten Tieren entsprachen die Meßwerte denen der Kontrolltiere. Weitere sechs operierte Tiere hatten eine durchschnittlich um 76,6% vergrößerte Inselanschnittsfläche, bei den restlichen sechs Tieren betrug die Vergrößerung der Inseln im Durchschnitt sogar 177,6%. Die Befunde an 43 scheinoperierten Wistar-Ratten entsprachen dagegen den Werten der Kontrolltiere (29). Daraus kann geschlossen werden, daß eine trunkuläre Vagotomie nach 39 bis 42 Tagen eine signifikante Vergrößerung der Langerhansschen Inseln des Pankreas zur Folge hat.

SCHULZE (40) wies bei 19 Wistar-Ratten 29 bis 34 Tage nach trunkulärer Vagotomie eine durchschnittliche Vergrößerung des mittleren Inselflächenanschnitts um 24,2%, von $1,20 \text{ mm}^2$ auf $1,49 \text{ mm}^2$ bei den operierten Tieren nach.

DORN (15) und LORENZ (30) fanden zwischen ein und drei

Wochen nach trunkulärer Vagotomie an Ratten eine starke Abnahme der A- Zellen sowie einen verstärkten Nachweis von Insulin in den B- Zellen. Die gesteigerte Insulinsekretion könnte die Ursache für den von LOEWENECK (28) beschriebenen signifikant erniedrigten Nüchternblutzucker bei trunkulär vagotomierten Ratten und Schweinen sein.

Der mittlere Inselflächenanschnitt der Langerhansschen Inseln trunkulär vagotomierter Wistar-Ratten ist also vier Wochen (40) und sechs Wochen postoperativ um 24,2% beziehungsweise um 82,25% vergrößert.

LOEWENECK (28) und LORENZ (30) geben an, daß fünf und sechs Wochen nach trunkulärer Vagotomie eine signifikante Vermehrung der A- Zellen zu beobachten ist. Man könnte daraus schließen, daß die signifikante Vergrößerung der Langerhansschen Inseln nach trunkulärer Vagotomie durch die Vermehrung der A- Zellen bedingt ist. Die Nüchternblutzuckerwerte trunkulär vagotomierter Wistar-Ratten sind aber fünf und sechs Wochen postoperativ trotz signifikanter Zunahme der A- Zellen nicht etwa erhöht sondern signifikant erniedrigt (28). Der erniedrigte Nüchternblutzucker nach trunkulärer Vagotomie wäre meines Erachtens besser zu erklären, wenn man nach der Unterbrechung des Nervus Vagus eine Zunahme von B- Zellen beobachten könnte. Es muß aber weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, zu klären, ob an der Vergrößerung der Langerhansschen Inseln von Wistar-Ratten sechs Wochen nach trunkulärer Vagotomie außer den A- Zellen auch noch die B- Zellen oder die D- Zellen beteiligt sind.

ZUSAMMENFASSUNG

Längsschnitte durch das Pankreas von 18 trunkulär vagotomierten Wistar-Ratten sowie von zehn Kontrolltieren wurden angefertigt und die Flächenanschnitte aller Langerhansschen Inseln planimetrisch vermessen.

39 bis 42 Tage nach trunkulärer Vagotomie beträgt die mittlere Inselanschnittsfläche aus 591 vermessenen Inseln von 18 Wistar-Ratten $1,95 \text{ mm}^2$, gegenüber $1,07 \text{ mm}^2$ aus 552 vermessenen Inseln bei zehn Kontrolltieren.

Die Langerhansschen Inseln sind also 39 bis 42 Tage nach trunkulärer Vagotomie im Mittel um 82,25% gegenüber vergleichbaren Kontrollwerten vergrößert.

Die Nüchternblutzuckerwerte trunkulär vagotomierter Wistar-Ratten sind vier Wochen postoperativ mit $64 \text{ mg}/100\text{ml}$ und sechs Wochen postoperativ mit $69,3 \text{ mg}/100\text{ml}$ signifikant erniedrigt gegenüber einem Normalwert von $76,9 \text{ mg}/100\text{ml}$.

Eine fünf bis sechs Wochen nach trunkulärer Vagotomie beobachtete Vermehrung der A- Zellen (LOEWENECK (28), LORENZ (30)) könnte für die Vergrößerung der Langerhansschen Inseln in diesem Zeitraum verantwortlich sein. Die Frage nach dem morphologischen Substrat für die signifikante Vergrößerung der Langerhansschen Inseln fünf bis sechs Wochen nach trunkulärer Vagotomie bleibt abschließend zu klären.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) BANTING, F.G.,
C.H. BEST
The internal secretion
of the pancreas.
J.Lab.clin.Med. 7, 251-266
(1922).
- 2) BARGMANN, W.
Die Langerhansschen Inseln
des Pankreas.
in: Handbuch der mikroskopi-
schen Anatomie. Band 6/2
Springer, Berlin 1939.
- 3) BAUER, H.,
W.L. BRÜCKNER,
K.H. WELSCH
Die orale Glukosetoleranz
nach selektiver proximaler
Vagotomie mit Pyloroplastik.
Münch.med.Wschr. 116, 929-932
(1974).
- 4) BENSLEY, R.R.
Studies on the pancreas of
the guinea pig.
Amer.J.Anat. 12, 297-388
(1912).
- 5) BEYER, J.,
F.L. RUEFF
Rezidivulkus nach Magen-
resektion.
Münch.med.Wschr. 117, 531-536
(1975).

- 6) BITTNER, R.,
H.G. BEGER,
E. KRAAS,
R. ROSCHER
Glukosetoleranz und Insulinsekretion bei oraler und intra-venöser Glukosebelastung nach intraabdominellen Operationen. Langenbecks Arch.Chir. 338, 43-54 (1975).
- 7) BITTNER, R.,
H.G. BEGER,
E. KRAAS,
E. GERHARDS
Untersuchung des Glucosestoffwechsels nach selektiver Vagotomie und Pyloroplastik. Langenbecks Arch.Chir.Suppl. Chir.Forum, 259-262 (1973).
- 8) BLOOM, W.
A new type of granular cell in the islets of Langerhans of man. Anat.Rec. 42, 363-371 (1931).
- 9) BÜNTE, H.
Vagotomie - ein neuer Irrweg in der Ulkuschirurgie? Ergebnisse und Indikationen. Dtsch.med.Wschr. 96, 633-640 (1971).

- 10) BURGE, H.W.,
A.R. RIZK,
A.M.B. TOMPKIN,
C.E. BARTH,
J.S.F. HUTCHISON,
C.J. LONGLAND,
D.C. MILN,
I. MAC LENNAN
Selective vagotomy in
prevention of postvagotomy
diarrhea.
Lancet II, 897-899 (1961).
- 11) CARAMIA, F.
Electron microscopic
description of a third
celltype in the islets
of the rat pancreas.
Amer.J.Anat. 112, 53-64 (1963).
- 12) CLARK, G.A.
The influence of the vagus
on the islets of Langerhans.
Part II The effect of cutting
the vagus upon sugar tolerance.
J.Physiol. 61, 576-582 (1926).
- 13) COX, A.G.,
J.E. ALEXANDER-
WILLIAMSON
Vagotomy on trial.
Heinemann, London 1973.
- 14) CREUTZFELDT, W.,
A. THEODOSSIOU
Die Relation der A- und B- Zel-
len in den Pankreasinseln bei
Nichtdiabetikern und Diabetikern.
Beiträge path. Anat. 117,
235-252 (1957).

- 21) GOLIGHER, J.C., Five- to eight- year results
C.N. PULVERTAFT of Leeds/York controlled
 trial of elective surgery
 for duodenal ulcer.
 Brit.med.J. 2, 781-787 (1968).
- 22) HOLLE, F. Spezielle Magenchirurgie.
 Springer, Berlin - Heidel-
 berg - New York 1969.
- 23) HOLLE, F. and Vagotomy - Latest advances.
S. ANDERSSON Springer, Berlin - Heidel-
 berg - New York 1974.
- 24) KAISER, E. Die Leberfunktion und der
 Leberglykogengehalt bei der
 Wistarratte nach trunkulärer
 Vagotomie.
 Med.Diss., Univ. München 1975.
- 25) KESTERSON, J.E., The effect of vagotomy on
L.C. POWELL, sugar tolerance of patients
R.S. MAC CLEERY with peptic ulceration.
 Gastroenterol. 18, 230-234 (1951).
- 26) KOTHE, W., Der heutige Stand der Chirurgie
H.J. MLYNEK, des Gastroduodenalulkus.
H. ALBERT, Dtsch.Z.Verd.u.Stoffw. 34,
W. HARTIG 265-270 (1974).

- 27) LOEWENECK, H. Vagotomie und Pankreas-
innervation.
Langenbecks Arch.Chir.
324, 44-59 (1969).
- 28) LOEWENECK, H., Die Funktion des Pankreas
W.L. BRÜCKNER, nach trunkulärer Vagotomie.
U. MAASS, Eine tierexperimentelle Studie
G. APPEL, am Schwein und der Ratte.
G.P. SCHMIDT Z.Gastroenterol. 4, 457-463
(1975).
- 29) LOEWENECK, H. persönliche Mitteilung.
- 30) LORENZ, D., Morphologische und histochemi-
J. PETERMANN, sche Untersuchungen an Langer-
R. REDING, hansschen Inseln, exokrinem
A. DORN Pankreasgewebe und an der
Magenschleimhaut nach
trunkulärer Vagotomie.
Z.Exp.Chir. 6, 49-57 (1973).
- 31) LORENZ, D., Immunohistochemischer Insulin-
J. PETERMANN, nachweis in Langerhansschen
A. DORN, Inseln der Ratte nach
R. REDING, trunkulärer Vagotomie.
R. BECKERT, Act.histochem. 42, 51-56
M. ZIEGLER (1974).

- 32) MAC LEAN, N.,
R.F. OGILVIE
Quantitative estimation of
the pancreatic islet tissue
in diabetic subjects.
Diabetes 4, 367-376 (1955).
- 33) PICTET, R.,
W.J. RUTTER
Development of the embryonic
endocrine pancreas.
in: GEIGER, S.R.
Handbook of physiology.
Amer.Phys.Soc., Sect. 7,
Vol.I, Washington (1972).
- 34) POLAK, J.,
A.G.E. PEARSE,
L. GRIMELIUS,
S.R. BLOOM
Growth hormone release-inhibi-
ting hormone in gastrointesti-
nal and pancreatic D-cells.
Lancet II, 1120 (1975).
- 35) PORTE, D. JR.
Neural regulation of
pancreatic glucagon secretion.
J.Clin.Invest. 51, 75-75a
(1972).
- 36) RAPTIS, S.
Enterohormone und endokrines
Pankreas.
in: Gastroenterologie und
Stoffwechsel.
Thieme, Stuttgart 1974.

- 37) REDING, R. Trunkuläre Vagotomie und ihre Auswirkungen auf die Oberbauchorgane unter besonderer Berücksichtigung des inkretorischen Pankreas. Klinische und experimentelle Beobachtungen. Zbl.Chir. 99, 737-747 (1974).
- 38) ROSS, H., I.D.A. JOHNSTON, T.A. WELBORN, A.D. WRIGHT Effect of abdominal operation on glucose tolerance and serum levels of insulin, growth hormone and hydrocortisone. Lancet II, 563-566 (1966).
- 39) RUSSELL, R.C.G., J.P.S. THOMSON, S.R. BLOOM The effect of truncal and selective vagotomy on the release of pancreatic glucagon, insulin and enteroglucagon. Brit.J.Surg. 61, 821-824 (1974).
- 40) SCHULZE, R. Veränderungen an den Langerhansschen Inseln der Wistar-Ratte 29 bis 34 Tage nach trunkulärer Vagotomie. Med.Diss., Univ. München 1978.

- 41) SERGEYEVA, M.A. Microscopic changes in the islands of Langerhans produced by sympathetic and parasympathetic stimulation in the cat. Anat.Rec. 77, 297-317 (1940).
- 42) SMITHWICK, H.R., Hemigastrectomy and truncal vagotomy in the treatment of duodenal ulcer. Amer.J.Surg. 127, 631-649 (1974).
D.A. FARMER,
H.W. HARROWER
- 43) STAHL, M. Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die vegetative Innervation der Bauchspeicheldrüse. Z.mikr.anat.Forsch. 70, 62-105 (1963).
- 44) STEINER, H. Morphology of Diabetes Mellitus. in: LABHART, A. Clinical Endocrinology. Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1974.
- 45) SUTHERLAND, E.W., Origin and distribution of the hyperglycemic glycogenic factor of the pancreas. J.Biol.Chem. 175, 663-674 (1948).
C. DE DUVE

- 46) THOMFORD, R.N., Gastric inhibitory polypeptide
K.P. SIRCIEK, response to oral glucose after
S.E. CROCKETT, vagotomy and pyloroplasty.
E.L. MAZZAFERRI, Arch.Surg. 109, 177-182 (1974).
S. CATALANDS
- 47) UNGER, R.H., Studies of pancreatic alpha-
E. AGUILAR-PARADA, cell function in normal and
W.A. MÜLLER, diabetic subjects.
A.M. EISENTRAUT J.Clin.Invest. 49, 837-848
(1970).
- 48) WALKER, C., The effect of surgical opera-
R.C.G. RUSSELL, tions on levels of pancreatic
S.R. BLOOM glucagon in plasma.
Brit.J.Surg. 61, 923 (1974).
- 49) WOODS, S.C. Conditioned hypoglycemia:
effect of vagotomy and
pharmacological blockade.
Amer.J.Physiol. 223, 1424-1427
(1972).
- 50) WOODS, S.C., Neural control of the
D. PORTE endocrine pancreas.
Physiol.Rev. 54, 596-619
(1974).

LEBENS LAUF

Am 16. Februar 1952 wurde ich in Günzburg als vierter Sohn des Doktors der Rechte Gustav Heinz Leupelt und seiner Ehefrau Martha Anna Berta, geb. Brunner, geboren.

Vom September 1958 bis zum Juli 1962 besuchte ich die Volksschule, vom September 1962 bis zum Januar 1966 das staatliche Gymnasium in Günzburg.

Im Februar 1966 trat ich in das Peutinger Gymnasium Augsburg ein. Dort bestand ich das Abitur am 19. Juni 1971.

Seit Oktober 1971 studierte ich an der medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilians-Universität zu München. Im April 1974 absolvierte ich die ärztliche Vorprüfung, im März 1975 den ersten Abschnitt und im April 1977 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Den mündlichen Teil des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung bestand ich am 18. Mai 1978.

Gessertshausen, im Juni 1978

Hartmut Leupelt

